

Laboratoorse kiirmeetodite usaldusväärsus. Standarditud protrombiiniaja ja INRi kiirmeetodi juurutamisest Tartu Ülikooli Kliinikumis

Agnes Ivanov¹, Kuido Nõmm², Agu Tamm³

Laborimeditiini valdkonnas võib näha kaht erisuunalist tendentsi: uuringute tsentraliseerumine suurematesse laboritesse ja samas ka püüdlused teha mõnd testi kohe haige juures. Esimese variandi korral on proovimaterjali liikumine jälgitav ja kvaliteet tagatakse väga rangete nõuete kohaselt ning alati on teada, kes tegi konkreetse määramise. Hoopis vastupidine on olukord, kui laborianalüüsi tehakse väljaspool laborit. Seepärast nimetatakse neid kas laboriväliseks testideks või testimiseks abiandmiskohal (inglise keeles tuntud kui *Point-Of-Care Tests*). Selliste testide kasutus laieneb ja selleks on hulk mõjuvaid põhjuseid: 1) testi vastuse saab kiiresti (mõne sekundiga või minutiga); 2) ühe testi tegemiseks vajalik proovimaterjali kogus on väike (vaakumkatsuti maht on 2–6 ml ja kiirtestiribale on vajalik ainult 0,5–10 µl); 3) jääb ära proovi laborisse transport, mille vältel mõni proovimaterjal oluliselt muutub, ja pärast riknemist ei saa tõest vastust anda ka parim labor (nt veregaasid, glükoos, laktaat). Seega on osal juhtudel parim lahendus testimine abiandmiskohal (edaspidi TAK).

TAK-seadmele ja *in vitro* meditsiiniseadmetele (IVD) esitatavaid nõudeid reguleerib Eestis meditsiiniseadme seadus ning nii personali oskustele kui ka seadmete hooldusele ja kvaliteedi kontrollile on seatud ranged nõuded (1). Sarnased nõuded on esitatud ka

rahvusvahelistes standardites ISO 15189 (2) ja ISO 22870 (3). Nendega on hästi kursis ning neid järgivad kõik akrediteeritud laborid (vt Eesti akrediteerimiskeskuse koduleht) (4).

Artikli eesmärk on viidata ühele olulisele arengusuunale laborimeditiinis ja kirjeldada tüüpilisi probleeme, mis tekivad TAK-seadmete kasutamisel. Näitena on esitatud INRi kiirtesti (TAK) juurutamisega seotud probleemid Tü Kliinikumis. INR (*International Normalised Ratio*) on rahvusvaheliselt normitud suhe protrombiiniaja kohta, mis võimaldab võrrelda eri seadmetel saadud tulemusi. Protrombiiniaja määramine on sõeluuring hemostaasivälise ja hemostaasi ühise tee seisundi hindamiseks.

TAUST

TAK-tüüpi testide turuosa moodustab maailmas kogu laborimeditiini rahalisest mahust ühe kolmandiku (60% sellest on glükoosi määramisega seotud kulud) ning on võrdne näiteks kliinilise keemia ja immunoloogia valdkonna testide osaga (36%) (5). Analüüsides arvu poolest on andmed pisut tagasihoidlikumad. Näiteks tehti Tartu Ülikooli Kliinikumis eelmisel

aastal ca 2,83 miljonit testi, neist 7% olid TAK-tüüpi (vt tabel 1).

INRi määramine on laialdaselt kasutusel. Enamasti määratakse INRi suukaudse varfariini adekvaatseks doosimiseks. Harvem on see vajalik maksa ja hüübimissüsteemi haiguste korral, kui maks ei tooda piisavalt (nt maksatsirroosi korral) või organism kulutab üleliia (nt dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni ehk DIKi esinemise korral) protrombiini komplekse, mille sünteesis on oluline osa K-vitamiinil. K-vitamiini antagonist on varfariin. INRi kiirmeetodi rakendamine on vajalik isheemilise insuldiga haigetel, selleks et hinnata isheemilise insuldi trombolüütilise ravi üht võimalikku vastunäidustust. INRi tulemus on vaja kiiresti saada. Seitsme kuu jooksul (ajavahemikul 02.10.2012–11.05.2013) erakorralise meditsiini osakonna 100 tellimuse puhul oli INRi-analüüsi ringluse aeg (aeg proovimaterjali võtmisest analüüsi tulemuse kinnitamiseni) laboris 60 minutit.

Miks on INR-analüüsi ringluse aeg laboris suhteliselt pikk? Laboris on ju nii võimsad täisautomaatlüsaatorid, mis võimaldavad määrata korraga mitmest proovinõust paar-

Tabel 1. TAK analüüsides ja seadmete arv Tartu Ülikooli Kliinikumis 2012. aastal

Analüüs	TAK-seadmete arv	TAK-analüüsides arv	Laboriseadmete arv	Analüüsides arv ühendlaboris
Glükoos	149	175 000	7	136 088
INR	4	2200	2	24 450
HbA1C*	2	1000	1	17 088
APTT**	1	720	2	8735
Laktaat	1	50	5	38 051

* Glükohemoglobiini.

** Aktiveeritud osalise trombolüüsi aeg (sisemine ja ühine tee).

¹ Tü Kliinikumi ühendlabor,

² Tü Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik,

³ Tü sisekliiniku laboratoorse meditsiini õppetool

kümmend hüübimisanalüüsi 10–30 minuti jooksul. Selleks et analüüside tulemused oleksid usaldusväärsed, peab labor perioodiliselt kalibreerima ja kontrollima nii meetodikaid kui ka analüsaatoreid ning kõik need tegevused pikendavad üksiku analüüsi vastuse saamise aega. Isegi siis, kui süsteem on kontrollitud ja valmis määramiseks, läheb 15 minutit proovimaterjali tsentrifugimiseks, et saada trombotsüütidest vaba plasma. Sellele ajale lisandub veel proovinõu laborisse transport, tellimuse vormistamise aeg, proovinõu transport analüsaatorisse ja lõpuks tulemuse kinnitamise aeg. Parimal juhul võib INRi analüüsi ringlus olla 30 minutit. Insuldipuhuse trombolüüsi rahvusvahelise protokoll (Acute Stroke Evaluation and Treatment: 60 Minute or less Protocol) järgi peaks optimaalne aeg INRi vastuse saamiseks olema alla 15 minuti (6). Seda nõuet saab täita ainult siis, kui määrata INR haige juures kapillaarsest täisverest.

ORGANISATOORSED MEETMED KLIINIKUMIS

TAK-seadmete inventuur

2011. aastal hakkas ühendlabor meditsiiniseadme registris registreerima osakondades kasutavaid TAK-seadmeid. Selgus, et kliinikumi osakondades on kasutusel mitme tootja (neli tüüpi glükomeetreid) ja piiratud kasutusala (seadet ei ole lubatud kasutada intensiivravihaigel, vastsündinul jt) seadmed. Mõnedel seadmetel puudusid kasutusjuhendid, tõendusmaterjalid seadmete hoolduse ja kontrolli ning kasutajate pädevuse ja tulemuste võrdluste kohta labori analüsaatoritega.

Näiteks võib glükoosisisaldust veres haiglas määrata vähemalt 3 viisil: seerumis/plasmas biokeemilisel analüsaatoril; arteriaalses veres veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatoril; kapillaarses veres glükomeetriga. Kõik tulemused peaksid aga olema omavahel võrreldavad, sest otsustuspiirid ja referentspiirid ei sõltu ei materjali ega analüsaatori iseloomust.

Samas võivad tulemused erineda määramismeetodite erinevuse tõttu. Kui glükomeetris (seda tüüpi on enamik glükomeetreid) kasutatakse meetod ei ole glükoosispetsiifiline, siis tulemuse määramises võetakse arvesse ka kõik teised suhkrud ja nende ühendid (maltoos, galaktoos, ksüloos, dekstroos, mannitool, isomalt, ikodekstriin, HSH jt) ning need ühendid võivad osaleda koos glükoosiga keemilises reaktsioonis testiribal ja anda glükoosisisalduse tegelikkusest suurema väärtuse (7). Glükoosi tegelikkusest suurem või väiksem väärtus võib olla tingitud ka verest mõõdetava glükoosi ümberarvutusest plasma glükoosi väärtuse tasemeks, mille kalkulasioon põhineb faktil, et normaalse hematokritiga (0,43) plasmas on glükoosi väärtus 11% suurem kui veres (8). Kui patsiendil on normist väiksem hematokrit, siis glükomeeter registreerib glükoosi tegelikkusest suurema väärtuse. Intensiivravis on äärmiselt oluline glükoosi usaldusväärne väärtus, sest glükoosisisalduse analüüsi tulemusel põhineb raviotsus insuliini manustamiseks perfuusoriga ja hüpo-glükeemia risk on suhteliselt suur (9). Teine on olukord neonataalse hüpo-glükeemiaga vastsündinutel, kellel hematokrit on tugevalt üle normi ning glükomeetriga määratud glükoos on väiksem kui tegelik.

Olukorra parendamiseks soetasime haiglas sellest tüüpi glükomeetreid, mille määramismeetod on glükoosispetsiifiline (sama mis labori veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatoris) ja mis mõõdab koos glükoosiga ka hematokriti (ja korrigeerib täisverelt plasmale glükoosisisalduse ümberarvutamise valemiga).

Soovitused

Ühendlabor koostas põhjaliku dokumendi, mille eesmärk on luua süsteem uute TAK-seadmete hankimisel. Põhi-lemendid süsteemis olid järgmised: labor aitab valida parima lahenduse, kontrollib tootja esindaja pädevust, koostab vajalikud kasutusjuhendid, dokumenteerib kasutaja väljaõpet

ja organiseerib kvaliteedikontrolli. Selline elektronkiri saadeti kliinikute juhatajatele ja ülemõdedele.

Kuidas toimus esimese INR-seadme juurutamine?

Pool aastat pärast teavitamist saatis kliinikumi üks osakond laborisse kirja, et nad on valinud ühe TAK-seadme INRi testimiseks. Labori esindajad osalesid koos selle raviasukonna töötajatega seadme esitlusel. Õed õppisid analüüsi tegemise selgeks ja olid nõus valveajal ise hakkama saama, arvates, et INRi analüüsimist laboris enam vaja pole. Lõpuks lepidi siiski kokku, et tuleb teha soetatava seadme tulemuste võrdlus labori analüsaatori omadega. Osakonnas oli ravil kolm patsienti, kellel regulaarselt määrati INR. Kolme päeva pärast selgus, et kiirtesti ja laborianalüüside tulemuste erinevus oli väga suur: maksimaalne absoluutne erinevus oli 1,72 INRi ühikut ja suhteline erinevus kuni 60%.

INRi määramise süsteemidele esitatud nõudeid (ka seadmed, reagentid, määramistäpsus, varieerivus, koguviga) reguleerib rahvusvaheline standard ISO 17593 (10), mille kohaselt võib INRi määramise analüütiline koguviga olla $\pm 0,5$, kui INRi väärtus on $< 2,0$; või $\pm 30\%$, kui INR väärtus on vahemikus 2,0–4,5. Nende kriteeriumide alusel oli meie näitel tulemuste erinevus lubamatult suur kolmel juhul kaheksast.

Mõõtmisvea arvutamiseks on vaja teada vähemalt kaht komponenti: kui palju varieeruvad tulemused konkreetse seadmel (näiteks paralleelmõõtmisi tehases) ning kui suur on selle seadme ja referentsmeetodi erinevus (kahe seadme võrdlusmõõtmised).

Millise meetodiga saadakse tõesem tulemus? Millist kontrolliviisi eelistada?

Nendele küsimustele vastamiseks saab rakendada järgmisi meetodeid: K1–K3.

K1. Meditsiiniseadmeid (ka TAK) võib kontrollida vastavate **kontrollmaterjalidega**, millel on kindel ette teada olev testiväärtus, mis on

näidatud kontrollmaterjali sertifikaadis. Kontrollmaterjalidega tuleb kontrollida seadet regulaarselt, näiteks kord päevas, ning kasutada tuleb eri väärtusega materjali (alla normi, normis ja üle normi, või normis). Tulemused ei tohi ületada lubatud piire, mis on kirjas kaasas olevas sertifikaadis. Kõnealuse TAK-seadme jaoks ei olnud kontrollmaterjale võimalik saada.

K2. Labori tulemustega võrdlus on võimalik teha kahel viisil: ühest ja samast proovimaterjalist tehakse **määramisi nii labori analüsaatoril kui ka TAK-seadmel** või võetakse selleks võrdluseks erinevad proovimaterjalid. Kirjeldataval juhul polnud kahjuks laboril võimalust olemasolevat INR-seadet kontrollida, sest kasutajajuhendi järgi oli TAK proovimaterjaliks lubatud ainult värske kapillaarne veri.

K3. Väliskontroll. Veel üks võimalus kontrollimiseks on tellida materjal **rahvusvahelisest kontrollikeskusest**. Sel juhul saab analüüsi väärtus teatavaks hiljem, kui osalejad on selle proovi ära määranud, vastused ära saatnud ja keskus on nende tulemusi võrrelnud (võimaluse korral) parima meetodiga, nn referentsmeetodiga. Sellistel rahvusvahelistel keskustel tekib ka ülevaade, millised seadmed on parima kvaliteediga (11).

Otsustasime senise INRi TAK-seadme välja vahetada seadme vastu, millel on olemas sisemise kontrolli proovimaterjalid (K1) ja on võimalik osaleda ka välises kontrollis (K3). Valisime esialgu eespool mainitud K2-strateegia ehk võrdluse labori analüsaatoriga, mille tulemuste usutavus tagatakse nii sisemise (igapäevane) kui ka välise (igakuine) kvaliteedikontrolliga. Uue kiirmetodi tõendus põhiseks juurutamiseks valiti EMO, kus on sage vajadus teha INRi kiirteste.

Järgmise INR-seadme rakendamine ja tulemuste verifitseerimine

Kuna insuldikahtlusega haiged saavad esialgu erakorralise

meditsiini osakonda, kooskõlastati osakonna juhatajaga esialgne plaan: toodi kohale TAK seade ja tehti kasutajatele vastav väljaõpe. 7 kuu jooksul (ajavahemikul 02.10.2012–11.05.2013) tehti 100 proovimaterjali võrdlevaid määramisi nii TAK-seadmel kui ka laboris. Labori INR-tulemused jäid vahemikku 0,83–8,00 (keskmine 1,67), TAK ja labori meetodite keskmised ei erinenud. Tulemuste korrelatsioon oli hea ($R^2 = 0,974$) ja olulist statistilist erinevust ei leitud ($p = 0,860$). Siinkohal on oluline märkida, et isegi nii hea üldine kooskõla võib veel varjata olulisi ebatäpsusi.

Laboris kasutatavad traditsioonilised võrdlusmeetodid võivad osutuda ebapiisavaks, et hinnata kaht tulemust omavahel. Nimelt võrreldakse statistiliste meetodite abil ühe meetodiga saadud keskmist tulemust teise meetodiga saadud keskmise tulemusega (laboris saadud keskmine oli 2,23). Erinevused ei pruugi olla statistiliselt olulised ($p = 0,347$), kuid konkreetsed individuaalsed tulemused erinevad palju. Isegi sel juhul, kui ühe meetodi keskmised tulemused on teisest näiteks 30% väiksemad, tuleb korrelatsioon kahe meetodi vahel veel väga hea ($R^2 = 1,00$). Sellepärast on soovitatav kasutada strateegiat, kus erinevate meetoditega saadud tulemusi võrreldakse selle järgi, millised tulemused võeti aluseks kliiniliste otsuste tegemisel.

Kenneth Shermock koos uuriatega (John Hopkins Medicine, Baltimor, MD, USA) avaldas andmeid oma uuringust (12), mis oli kestnud kolm aastat (2006–2008). Selles osales 1548 patsienti neljast koagulatsiooniga tegelevast kliinikust, tehti võrdlusi TAK ja labori sead-

mete vahel ning saadi tulemuste (traditsiooniline) korrelatsioon vahemikus 0,84–0,91. Võrreldes tulemusi aga selle järgi, mille põhjal tehti kliinilised otsused, saadi palju väiksem korrelatsioon (0,69) ning see viitab seose nõrgenemisele ligi kolmandiku võrra.

Erinevate meetoditega saadud tulemuste võrdlus ja nende alusel tehtud kliinilised otsused

Kliiniline otsus antikoagulantravi juhtimisel põhineb INR-väärtusel, mille terapeutiline vahemik on 2,0–3,0. Suukaudse antikoagulant-ravi kontrolliks määratakse INR perioodiliselt. Tabelis 2 on toodud näited nelja patsiendi kohta. On juhud (A, C), kus hoolimata kahe tulemuse suurest erinevusest (50%, 23%) jääb raviotsus samaks (nt varfariiniannust ei muudeta). Samas raviotsus muutub (B, D) suhteliselt väikese testitulemuste erinevuse korral (10%). Seega võib INRi ühesugune erinevus (C, D) 0,5 ühikut ühel juhul tähendada raviotsuse muutmist, aga teisel mitte (13).

Võrdlesime INRi kiirtesti tulemuste alusel tehtud raviotsuseid juhtudel, kui paralleelselt oli INR määratud ka laboris. Haiged jagati kahte rühma: esiteks varfariini tarvitavad haiged ja teiseks isheemilise insuldi haiged, kellele planeeritakse alustada trombolüütilist ravi.

5.1. Varfariinitarvitajate rühmas oli kokku 43 patsienti. Patsiendid jagati raviotsuste (varfariiniannuse suurendamine/hoidmine/vähendamine) alusel kolme rühma (vt tabel 3).

5.2. Isheemilise insuldiga oli 56 patsienti, kes jagati kahte rühma: INR-analüüsi alusel trombolüüs

Tabel 2. Kiirtesti INR-analüüsi tulemuse ja raviotsuse korrelatsioon

Patsient	1. tulemus	2. tulemus	Erinevus, %	Erinevus, absoluutne	Raviotsuse muutmine
A	2,0	3,0	50	1,0	ei
B	2,9	3,2	10	0,3	jah
C	2,2	2,7	23	0,5	ei
D	2,9	3,4	17	0,5	jah

Tabel 3. INR-analüüsi alusel raviotsuse tegemine varfariinravi saavatel haigetel. Kiirtestiga ja laboris saadud tulemuste võrdlus

Meetod	Varfariiniannuse suurendamine INR < 2,0	Varfariiniannuse hoidmine INR 2,0–3,0	Varfariiniannuse vähendamine INR > 3,0
Laboriseade	26	6	11
Kiirtest	25	5	11
Erinev otsus	1 INR: lab 1,96; TAK 2,1	1 INR: lab 2,56; TAK 3,2	0

95%-l juhtudest tehti mõlema meetodi alusel õige kliiniline otsus, üksnes kiirtesti tulemusel alusel oleks tehtud kahel juhul väär ravisoovitus.

Tabel 4. Trombolüüsi näidustuse hindamine INR-analüüsi alusel. Kiirtestil ja laboris saadud tulemuste võrdlus

Meetod	Trombolüüs näidustatud INR ≤ 1,7	Trombolüüs vastunäidustatud INR > 1,7
Laboriseade	52	4
Kiirtest	51	3
Erinev otsus	1 INR: lab 1,20; TAK 1,9	1 INR: lab 1,85; TAK 1,5

96%-l juhtudest tehti mõlema meetodi alusel õige kliiniline otsus, ainult kiirtestiga saadud tulemusel oleks kahe haige puhul vaid kiirtesti alusel tehtud väärotsus.

näidustatud või vastunäidustatud (vt tabel 4). Kui INR on suurem kui 1,7, siis on see trombolüüsi absoluutseks vastunäiduseks, sest insuldikolde verdumise risk on liiga suur.

Samas on kohane meenutada, et kiirtesti kasutades on võimalik saada INR-i vastus ühe minutiga. See aga võib olla ülioluline aeg, sest ravimata insuldi korral hävib keskmiselt 1,9 miljonit ajurakku igas minutis (14).

Miks tulemused erinevad?

TAK ja labori seadmetel saadud tulemused võivad erineda mitmel põhjusel, mõnda nendest on eespool selgitatud. INR-analüüsi puhul on äärmiselt oluline proovimaterjali korrektne võtmine. Labori analüüsiks on vajalik sinise korgiga katsuti, mis peab olema täpselt jooneni täidetud, tagamaks, et vere ja anti-koagulandi suhe on 9 : 1. Kui verevõtmisel katsuti ei täitu ja vere maht on väiksem, siis katsutis oleva antikoagulandi toime on tugevam ning INR-analüüsi väärtus saab olla suurem kui tegelik. Analüüsi tulemust mõjutab ka normist erinev hematokriti väärtus ja muud tegurid, näiteks punktsioonikoha traumeerimine (hõõrumine, klopimine, žgutt).

Kiirtestid on laborimeditiinis aktuaalsed kogu maailmas

Arvestades, et kiirtestide kasutamine paljudes raviasutustes laieneb ja et ka mujal pörgatakse tõenäoliselt sarnastele probleemidele, tutvustasime Tartu kogemusi ettekandes „Point of Care INR Reduces Door-to-Needle Time for Intravenous tPA In Acute Ischemic Stroke” laborimeditiini kongressil (15). Väärrib nimetamist, et konverentsi 1240 stendist valiti 240 stendiettekannet täpsemaks esitluseks, nende hulgas ka meie ettekanne.

KOKKUVÕTE JA SOOVITUSED

Kiirtestide teaduslikult põhjendatud juurutamine ja nende kvaliteedi tagamine on alles kujunemas ning see on tunduvalt keerulisem, kui mõnest tootja reklaamist võib järeldada. Näiteks saatis tootja esindaja ühele raviosakonnale toote kohta järgmise e-kirja: „Miks kasutada meie analüsaatorit? Analüsaatori tulemusi on paralleelselt kontrollitud labori meetodiga, vastused on võrdväärseid labori tulemustega, INR erinevus kuni 0,2”.

On võimalus, et osakond on nõus juba homme sellist seadet kasutama. Kahjuks, nagu eespool esitatud lugu näitab, on need andmed ebapiisavad,

selleks et langetada põhjendatud otsust. Tootja esindaja peaks esitama hoopis enam tõendeid: võrdluste arv, p-väärtus, statistiline erinevus, korrelatsioonikoefitsient R2, INR-analüüsi absoluutne ja suhteline, maksimaalne ja keskmine erinevus, kliiniliste otsuste kokkulangevus võrdlustel, varieeruvus jne.

Isegi siis, kui kõigile küsimustele on vastatud, oleks ikka vaja teha TAK-andmete võrdlus haigla kesklabori andmetega, sest iga konkreetne seade võib käituda pisut omamoodi, rääkimata seadme kasutajast! Võrdlusi tuleks teha ka siis, kui labor vahetab oma seadmeid välja, nii et laboriga tuleb pidevalt suhelda. TAK-seadmete töökindlust ja saadud andmete usaldusväärsust tuleb hinnata regulaarselt. Nagu eespool näidatud, on selline töö jõukohane, kui huvitatud raviosakonna ning labori pead ja käed koos teevad seda.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Meditsiiniaseadme seadus. RT I 2004, 75, 520.
2. EVS-EN ISO 15189:2012 Meditsiini laborid. Kvaliteedi ja kompetentsuse nõuded. <http://www.evs.ee/>.
3. EVS-EN ISO 22870: 2006 Point-of-care testing (POCT)-Requirements for quality and competence. <http://www.evs.ee/>.
4. Eesti Akrediteerimiskeskus <http://www.eak.ee/>.
5. Witonsky J. IVD market moving rapidly on an upward trajectory Dec 1, 2012 (vol.31, No 21) <http://www.genengnews.com/gen-articles/ivd-market-moving-rapidly-on-an-upward-trajectory/4620/>.
6. American Heart Association/Stroke Association. Acute stroke evaluation and treatment: 60 minute or less protocol. Stroke 2007;38:1655–711
7. Sloan J. Potential for incorrect blood glucose reading 2010. <http://glucosafety.com/>.
8. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. The IFCC WG on selective electrodes and point of care testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. J Clin Chem 2005;51:1573–6.
9. Scott M, Bruns DE, Boyd JC, et al. Are glucose meters up to the task? J Clin Chem 2009;55:18–20.
10. ISO 17593: 2007 Clinical laboratory testing and in vitro medical devices. Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy. <http://www.evs.ee/>.
11. Stavelin A, Meijer P, Kitchen D, et al. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. Clin Chem Lab Med 2012;50:81–8.
12. Shermock KM, Streiff MB, Pinto BL, Kraus P, Pronovost PJ. Novel analysis of clinically relevant diagnostic errors in point-of-care devices. J Thromb Haemost 2011;9:1769–75.
13. Shermock KM, Connor JT, Lavalley DC, Streiff MB. Assessment of agreement between INR measures must correspond to a clinical reality. Clin Chim Acta 2010;411:1384–5.
14. Saver JL. Time is brain-quantified. Stroke 2006;37:263–6.
15. Ivanov A, Nömm K. Point of Care INR reduces door-to-needle time for intravenous tPA in acute ischemic stroke. Biochim Clin 2013;37:686.

agnes.ivanov@kliinikum.ee